

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tin (*Ficus carica* L.)

##### 2.1.1 Taksonomi

Menurut USDA (*United State Department of Agriculture*), taksonomi

*Ficus carica* L sebagai berikut:

Tabel. 2.1 Taksonomi *Ficus carica* L

Kingdom	:	<i>Plantae</i>
Divisi	:	<i>Magnoliophyta</i>
Kelas	:	<i>Magnoliopsida</i>
Ordo	:	<i>Rosales</i>
Famili	:	<i>Moraceae</i>
Genus	:	<i>Ficus</i>
Spesies	:	<i>Ficus carica</i> L

(Refli R, 2012)



(Durham, 2003)

Gambar 2.1  
Daun dan Buah Tin

##### 2.1.2 Habibat

Tin atau ara, dalam bahasa Inggris dikenal dengan nama fig, tergolong *famili moraceae*. Tanaman ini berasal dari Timur Tengah dan sudah tersebar hingga dataran Eropa dan Amerika. Namun saat ini tanaman tin sudah

menyebar hingga dataran Asia, bahkan Indonesia. Tanaman tin yang berada di Indonesia berasal dari Yordania.

Tanaman tin juga dapat tumbuh di Asia Tenggara, toleran terhadap kekeringan dan suhu dingin ( $-9^{\circ}\text{C}$ ), tetapi tetap membutuhkan unsur-unsur hara yang optimum untuk menjaga mutu buahnya. Pertumbuhannya membutuhkan pencahayaan sebagian atau penuh, dan kelembapan rata-rata hingga kering (Refli R, 2012).

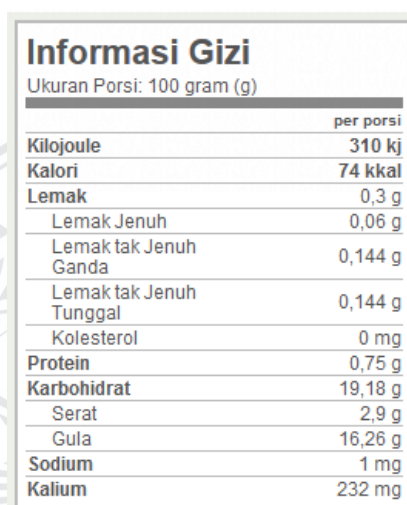
### 2.1.3 Morfologi

Morfologi tin (*Ficus carica L.*) yaitu terdiri dari batang yang mempunyai getah cukup banyak yang dapat tumbuh hingga mencapai ketinggian 3–10 m (Kamaluddin RH, 2008). Daun tin yang berwarna hijau terang, tunggal, daunnya cukup besar, dan ada yang berlekuk dalam (menjari) sebanyak 3-5 lobus. Panjang daun antara 12-25 cm (4,7–9,8 inci) dan lebar antara 10–18 cm (3,9–7,1 inci), berbulu kasar pada permukaan atas dan lembut berbulu di bagian bawah (Kalaskar dan Shah Raja, 2010). Tin (*Ficus carica L.*) memiliki perbungaan yang kompleks yang terdiri dari struktur berdaging berongga yang disebut dengan *syconium*, yang berjajar dengan bunga berkelamin tunggal banyak. Bunga tidak terlihat, karena mekar didalam *infructescence* dengan sistem pembuahan polanasi, yaitu satu pohon memiliki jenis kelamin sendiri-sendiri, maksudnya adalah ada pohon jantan dan ada pohon betina, dan proses pembuahan dibantu oleh lebah khusus yaitu lebah *Blastophaga psenes* (Kalaskar dan Shah Raja, 2010). Buah tin berwarna hijau ketika muda, bila ranum bewarna ungu kehitaman pada bagian luar dan berwarna merah pada bagian dalamnya (Joseph B dan Justin Raj, 2011). Di Indonesia buah tin

dapat terjadi di sepanjang musim 3-4 kali pertahun, dengan bentuk lonjong berdiameter 3-5 cm (Kalaskar dan Shah Raja, 2010).

#### 2.1.4 Kandungan Gizi pada Buah Tin

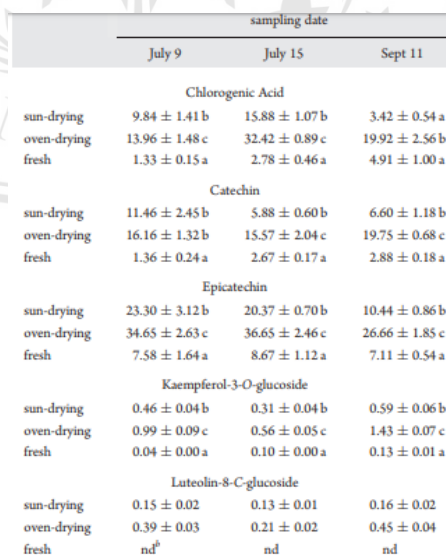
Berbagai nutrisi yang sangat bermanfaat terkandung di dalam buah tin. Berdasarkan data yang diperoleh dari *FatSecret*, buah tin kaya akan kandungan gizi, diantaranya:



Informasi Gizi	
Ukuran Porsi: 100 gram (g)	
	per porsi
Kilojoule	310 kJ
Kalori	74 kkal
Lemak	0,3 g
Lemak Jenuh	0,06 g
Lemak tak Jenuh Ganda	0,144 g
Lemak tak Jenuh Tunggal	0,144 g
Kolesterol	0 mg
Protein	0,75 g
Karbohidrat	19,18 g
Serat	2,9 g
Gula	16,26 g
Sodium	1 mg
Kalium	232 mg

(FatSecret, 2017)

Gambar 2.2  
Kandungan Gizi dalam 100 gram Buah Tin



	sampling date		
	July 9	July 15	Sept 11
Chlorogenic Acid			
sun-drying	9.84 ± 1.41 b	15.88 ± 1.07 b	3.42 ± 0.54 a
oven-drying	13.96 ± 1.48 c	32.42 ± 0.89 c	19.92 ± 2.56 b
fresh	1.33 ± 0.15 a	2.78 ± 0.46 a	4.91 ± 1.00 a
Catechin			
sun-drying	11.46 ± 2.45 b	5.88 ± 0.60 b	6.60 ± 1.18 b
oven-drying	16.16 ± 1.32 b	15.57 ± 2.04 c	19.75 ± 0.68 c
fresh	1.36 ± 0.24 a	2.67 ± 0.17 a	2.88 ± 0.18 a
Epicatechin			
sun-drying	23.30 ± 3.12 b	20.37 ± 0.70 b	10.44 ± 0.86 b
oven-drying	34.65 ± 2.63 c	36.65 ± 2.46 c	26.66 ± 1.85 c
fresh	7.58 ± 1.64 a	8.67 ± 1.12 a	7.11 ± 0.54 a
Kaempferol-3-O-glucoside			
sun-drying	0.46 ± 0.04 b	0.31 ± 0.04 b	0.59 ± 0.06 b
oven-drying	0.99 ± 0.09 c	0.56 ± 0.05 c	1.43 ± 0.07 c
fresh	0.04 ± 0.00 a	0.10 ± 0.00 a	0.13 ± 0.01 a
Luteolin-8-C-glucoside			
sun-drying	0.15 ± 0.02	0.13 ± 0.01	0.16 ± 0.02
oven-drying	0.39 ± 0.03	0.21 ± 0.02	0.45 ± 0.04
fresh	nd <sup>b</sup>	nd	nd

(Slatnar A, Klancar U, Stampar F, et al, 2011)

Gambar 2.3  
Kandungan Flavonoid dalam Buah Tin

Gambar 2.2 menjelaskan bahwa kandungan karbohidrat dalam 100 gram buah tin tidak tinggi, yakni 19,18 gram. Kadar karbohidrat yang tidak tinggi menyebabkan mengonsumsi buah tin tidak akan membuat lonjakan pada gula darah. Selain itu, buah tin juga memiliki kandungan flavonoid (*chlorogenic acid*, *luteolin*, *kaempferol*, *katekin*, dan *(epi)katekin*) yang berperan sebagai antioksidan dan antiinflamasi seperti pada Gambar 2.3.

*Chlorogenic acid* dapat memperbaiki kondisi endotel yang rusak dengan meningkatkan produksi NO dan menurunkan level ROS, serta komponen ini mampu menghambat peningkatan ICAM-1, VCAM-1, dan MCP-1 dimana MCP-1 berperan dalam memicu monosit saat inflamasi (Huang WY, Fu Lin, YangLi C, et al, 2017). *Luteolin* pun mampu menurunkan kadar MCP-1 (Jia Z, Nallasamy P, Liu D, et al, 2014) sehingga jumlah monosit pun dapat diturunkan. Komponen *kaempferol* memiliki efek antiinflamasi dengan cara menekan aktivasi IL-32 sehingga mampu mencegah diferensiasi monosit menjadi makrofag (Sun YM, Hyun JJ dan Hyung MK, 2017). *Kaempferol* juga akan menghambat aktivasi NADPH oksidase oleh AGE dan menimbulkan efek antiinflamasi dengan menghambat ekspresi dari IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  yang diinisiasi oleh aktivasi NF $\kappa$ B secara signifikan menghambat pembentukan TNF- $\alpha$  (Yang QS, He LP, Zhou XL, et al, 2015).

Peran *katekin* sebagai pemburu ROS yang efektif dan berfungsi sebagai antioksidan melalui efeknya pada faktor transkripsi dan aktifitas enzim (Maria A, 2009), serta *(epi)katekin* yang memiliki manfaat dalam mencegah penurunan NO dengan cara meningkatkan aktivasi eNOS (Justino AB, Pereira MN, Peixoto LG, et al, 2017).

## 2.2 Aloksan

Aloksan adalah suatu substrat yang secara struktural merupakan derivat pirimidin sederhana. Nama aloksan diperoleh dari penggabungan kata allantoin dan oksalurea (asam oksalurik). Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat. Aloksan adalah senyawa kimia tidak stabil dan senyawa hidrofilik. Waktu paruh aloksan pada pH 7,4 dan suhu 37°C adalah 1,5 menit.

Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin (Rohilla A dan Sahjad A, 2012) dan apabila diberikan kepada hewan coba seperti tikus maka dapat menyebabkan hewan coba menjadi diabetes (Prameswari OM dan Widjanarko SM, 2014). Hal ini karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2 (Yuriska F dan Anindhita, 2009). Aloksan dikenali oleh GLUT 2 sebagai glukosa karena senyawanya yang mirip dengan glukosa, lalu dibawa menuju sitosol, kemudian aloksan mengalami reaksi redoks yang menghasilkan ROS (Hanafiah, 2016). Mekanisme toksisitas aloksan diawali dengan masuknya aloksan ke dalam sel-sel beta pankreas dan kecepatan pengambilan akan menentukan sifat diabetogenik aloksan. Dalam waktu 24–48 jam setelah pemberian aloksan, integritas sel-sel beta menghilang dan terjadi degranulasi yang menyebabkan terjadinya kondisi hiperglikemia (Purnamasari E, Yerizel E dan Efrida, 2014). Glukosa darah akan meningkat secara signifikan pada hari ke-9 ( $28.3 \pm 4.2$  mmol/liter) setelah pemberian aloksan dan tetap meningkat selama percobaan 20 dan 28 hari ( $27.2 \pm 3.0$  dan  $27.3 \pm 2.8$  mmol/liter) setelah pemberian aloksan (Cherkasova OP et al, 2014). Kerusakan pada sel-sel  $\beta$  terjadi melalui beberapa proses secara bersamaan, yaitu melalui oksidasi gugus sulfidril dan pembentukan radikal bebas. Mekanisme kerja aloksan

menghasilkan kerusakan pada sel-sel  $\beta$  pankreas terutama menyerang senyawa-senyawa seluler yang mengandung gugus sulfidril, asam-asam amino sistein dan protein yang berikatan dengan gugus SH (termasuk enzim yang mengandung gugus SH). Alokasan bereaksi dengan dua gugus SH yang berikatan pada bagian sisi dari protein atau asam amino membentuk ikatan disulfida sehingga menginaktifkan protein yang berakibat pada gangguan fungsi protein tersebut (Purnamasari E, Yerizel E dan Efrida, 2014).

Penurunan kemampuan sel  $\beta$  pankreas untuk mensekresi insulin sebagai respon terhadap beban glukosa. Sebagai kompensasi, sel  $\beta$  pankreas merespon dengan mensekresi insulin lebih banyak sehingga kadar insulin meningkat (hiperinsulinemia). Konsentrasi insulin yang tinggi mengakibatkan reseptor insulin berupaya melakukan pengaturan sendiri (*self regulation*) dengan menurunkan jumlah reseptor atau *down regulation*. Hal ini membawa dampak pada penurunan respon reseptornya dan lebih lanjut mengakibatkan terjadinya resistensi insulin (Nugroho AE, 2006). Hal yang sama pula dapat disebabkan oleh *streptozotosin* (STZ), dimana STZ dan aloksan memiliki kerja yang identik yaitu masuk melalui GLUT 2 dan menjadi toksik pada sel beta pankreas, akan tetapi khususnya proses toksisitas yang disebabkan oleh STZ tidak melalui pembentukan ROS melainkan dengan alkilasi DNA (Ummah MJS, 2015), sedangkan seperti yang sudah diketahui bahwa peningkatan monosit disebabkan oleh reaksi antara AGE dengan RAGE yang hal ini disebabkan oleh terbentuknya ROS.

Beberapa penelitian menggunakan dosis aloksan yang bervariasi yaitu 80–150 mg/kgBB baik secara intravena, intraperitoneal, maupun subkutan untuk

menimbulkan hiperglikemia pada hewan uji. Hewan uji yang diinjeksi aloksan dengan dosis 150 mg/kgBB didapatkan rerata kadar glukosa darah berkisar antara 143,6–161,8 mg/dL dimana kadar normal glukosa darah tikus berkisar antara 50–135 mg/dL (Fauziah A, 2010). Menurut Kamaluddin RH (2008), jika aloksan diberikan dengan dosis 175 mg/kgBB, menghasilkan keadaan diabetes dengan kadar glukosa darah 400–800 mg/dL dan tikus yang dapat bertahan hidup setelah 48 jam hanya 25%. Hal ini menunjukkan bahwa induksi aloksan pada hewan uji dapat menghasilkan model diabetes tipe 1 maupun tipe 2, bergantung pada tingkat kerusakan sel  $\beta$  pankreas.

## 2.3 Diabetes Melitus

### 2.3.1 Pengertian Diabetes Melitus

Menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2011, DM adalah penyakit kronik yang terjadi ketika pankreas tidak cukup dalam memproduksi insulin atau ketika tubuh tidak efisien menggunakan insulin itu sendiri. Insulin adalah hormon yang mengatur kadar gula darah. Hiperglikemia atau kenaikan kadar gula darah adalah efek yang tidak terkontrol dari DM dan dalam waktu panjang dapat terjadi kerusakan yang serius pada beberapa sistem tubuh, khususnya pada pembuluh darah jantung (penyakit jantung koroner), mata (dapat terjadi kebutaan), ginjal (dapat terjadi gagal ginjal), syaraf (dapat terjadi stroke).

### 2.2.2 Etiopatofisiologi

Diabetes melitus berisiko pada orang dengan *overweight*/obesitas ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ), kurangnya aktivitas fisik, riwayat keluarga dengan DM, wanita yang melahirkan bayi dengan berat lahir  $> 9$  atau pernah di diagnosis DM

gestational, hipertensi ( $\geq 140/90$  mmHg), kadar kolesterol HDL  $< 35$  mg/dL (0,90 mmol/L) dan/atau trigliserida  $> 250$  mg/dL (2,82 mmol/L), wanita dengan *polycystic ovary syndrome* (PCOS), riwayat kadar gula darah puasa 100–125 mg/dL (5,6–6,9 mmol/L) (IFG), kadar gula darah pada 2 jam setelah beban glukosa 75 gram pada tes toleransi glukosa 140–199 mg/dL (7,8–11,0 mmol/L) (IGT), atau A1C 5,7–6,4%, riwayat penyakit kardiovaskuler (Ratner RE, 2013).

Menurut Fatimah RN (2015), etiologi DM tipe 1 hingga kini masih belum dapat disepakati oleh para ahli. Namun hampir semua berpendapat adanya destruksi sel  $\beta$  pulau Langerhans, yang diakibatkan oleh proses autoimun. Secara patologi terlihat adanya peradangan pankreas (insulitis) yang ditandai dengan adanya infiltrasi makrofag dan limfosit T teraktivasi di sekitar dan di dalam sel *islet*, kadang dijumpai virus yang merusak sitoplasma sel, sehingga kerusakan ini akan menyebabkan terbentuknya antibodi ICA (*Islet Cell Antibody*) yang mengganggu produksi insulin. Insulitis bisa disebabkan macam-macam di antaranya virus, seperti virus coxsackie, rubella, herpes, dan lain-lain. Insulitis hanya menyerang sel beta, biasanya sel alfa dan sel delta tetap utuh.

Pada DM tipe 2 umumnya lebih bersifat genetik. Tipe ini mencakup lebih dari 90% dari semua populasi DM. Pada DM jenis ini dijumpai kadar insulin normal atau meningkat yang disebabkan oleh sekresi insulin abnormal dan resistensi terhadap kerja insulin karena kurangnya reseptor insulin pada organ target sehingga terjadi defek relatif pankreas untuk mensekresi insulin. Pada penderita yang obesitas, kelainan primernya adalah resistensi insulin



dijaringan perifer seperti otot dan lemak sehingga terjadi peningkatan kebutuhan insulin, sedangkan pada penderita yang non obesitas, kelainan primernya berupa kerusakan sel beta dan kelainan sekundernya di jaringan perifer (Soegondo S, Soewondo P dan Subekti I, 2005).

### 2.2.3 Klasifikasi Diabetes Melitus

Tabel 2.2 Klasifikasi Diabetes

Diabetes tipe 1 ( <i>insulin dependent</i> )	Diabetes tipe 2 ( <i>non insulin dependent</i> )	Diabetes Gestational
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Disebabkan oleh penghancuran autoimun yang dimediasi oleh seluler dari sel <math>\beta</math> pankreas,</li> <li>2. Tingkat kerusakan sel <math>\beta</math> bervariasi, terjadi pada beberapa individu (terutama bayi dan anak-anak) namun dapat terjadi pula pada usia berapapun bahkan dalam dekade ke-8 dan ke-9 kehidupan dimana ketoasidosis sebagai manifestasi pertama dari penyakit ini,</li> <li>3. Pada kondisi DM tipe ini, hanya sedikit atau tidak ada sekresi insulin, seperti yang ditunjukkan oleh tingkat rendah atau tidak terdeteksi dari plasma C-peptida.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Etiologi spesifik tidak diketahui, namun penghancuran sel <math>\beta</math> autoimun tidak terjadi,</li> <li>2. Obesitas, stres, dan infeksi lain dapat menjadi penyebab dari diabetes ini,</li> <li>3. Dapat dipengaruhi oleh genetik, namun genetika bentuk diabetes ini rumit dan tidak sepenuhnya didefinisikan,</li> <li>4. Bentuk diabetes ini sering kali tidak terdiagnosis selama bertahun-tahun karena hiperglikemia berkembang secara bertahap dan pada tahap awal seringkali tidak cukup parah bagi pasien untuk memperhatikan gejala klasik diabetes. Akan tetapi, pasien tersebut berisiko tinggi mengalami komplikasi makrovaskular &amp; mikrovaskular</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diabetes ini disebabkan karena kelainan genetik, penyakit pankreas, obat, infeksi, antibodi, sindroma seperti <i>cushing syndrome</i>, serta diabetes melitus pada masa kehamilan (Dodie NJ, Tendean L dan Wantouw B, 2013)</li> <li>2. Beresiko pada usia tua, obesitas, multiparitas, riwayat keluarga, dan riwayat diabetes gestational terdahulu,</li> <li>3. Diagnosis dilakukan dengan tes toleransi glukosa oral (TTGO), dimana ditegaskan bila didapatkan dua atau lebih dari : puasa 105 mg/dL, 1 jam 190 mg/dL, 2 jam 165 mg/dL, 3 jam 145 mg/dL (Price SA dan Wlilson LM, 2005).</li> </ol>

(ADA, 2013)

### 2.2.4 Diagnosis Diabetes Melitus

Jenis keluhan	Kadar glukosa darah (mg/dL)			Keterangan
	Sewaktu	Puasa	Setelah 2 jam pada tes toleransi glukosa	
Keluhan klinis khas DM (+)	$\geq 200$	$\geq 126$	$\geq 200$	—
Keluhan klinis khas DM (—)	$\geq 200$	$\geq 126$	$\geq 200$	Pemeriksaan dilakukan 2 kali pada hari yang berbeda

(Kamaluddin RH, 2008)

Gambar 2.4

### Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

Dalam menentukan diagnosis pasti DM seperti yang tertera pada Gambar 2.4 di atas, harus didasarkan pada pemeriksaan kadar glukosa darah. Hal yang perlu diperhatikan dalam penentuan ini adalah asal bahan darah yang diambil dan cara pemeriksaannya. Pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan dengan cara enzimatik, yaitu dengan bahan darah plasma vena. Namun, dapat juga dipakai bahan darah utuh (*whole blood*), vena, ataupun kapiler dengan memperhatikan kriteria diagnostik yang berbeda sesuai standar dari WHO, sebagaimana yang dijelaskan melalui gambar 2.5.

Parameter kadar glukosa darah	Bahan darah	Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Sewaktu	Plasma vena	< 110	110 – 199	≥ 200
	Darah kapiler	< 90	99 – 199	≥ 200
Puasa	Plasma vena	< 110	110 – 125	≥ 126
	Darah kapiler	< 90	90 – 109	≥ 110

(Kamaluddin RH, 2008)

Gambar 2.5

Kadar Glukosa Darah Sewaktu dan Glukosa Darah Puasa sebagai Patokan *Screening* dan Diagnosis DM (mg/dL)

#### 2.2.5 Pengaruh Diabetes Melitus Terhadap Monosit

Monosit merupakan salah satu komponen sistem imun non-spesifik yang termasuk dalam sel fagosit mononuklear (Agung TA, 2009). Monosit merupakan sel leukosit yang besar 3-8% dari jumlah leukosit normal (Rosalina R, 2009). Sel ini merupakan sel yang terbesar di antara sel leukosit karena diameternya sekitar 12-15µm. Bentuk inti dapat berbentuk oval, seperti tapal kuda atau tampak seakan-akan terlipat-lipat. Butir-butir khromatinnya lebih halus dan tersebar merata dibandingkan butir khromatin limfosit (Christina BBH, Fransisca C, Kristin K, et al, 2015).

Monosit ditemukan dalam sirkulasi, tetapi dalam jumlah yang lebih sedikit daripada neutrofil (Agung TA, 2009), dengan nilai normal 0% - 11% (Pedoman Interpretasi Data Klinik, 2011). Monosit beredar melalui aliran darah dan menembus dinding kapiler masuk kedalam jaringan (Rosalina R, 2009). Monosit berdiferensiasi menjadi makrofag di dalam jaringan, yang seterusnya hidup sebagai sel makrofag residen (Agung TA, 2009).

Pada kondisi hiperglikemik, protein serta molekul matriks mengalami *non-enzymatic glycosylation* yang menghasilkan AGEs pada jaringan, dimana AGEs merupakan rantai utama yang menghubungkan banyak komplikasi diabetes (Indrasari SD, 2013). AGE merupakan senyawa kimiawi yang berasal dari glukosa yang terbentuk secara perlahan tetapi kontinyu seiring dengan peningkatan kadar glukosa darah, sehingga dapat terjadi penimbunan AGE di dalam plasma dan jaringan (Al-Faribi MJ, 2013). Akumulasi AGEs pada pasien diabetes meningkatkan intensitas respon inflamasi monosit dan makrofag, yang ditunjukkan dengan meningkatnya produksi *proinflammatory cytokine* seperti IL-1 $\alpha$  dan TNF- $\alpha$  (Indrasari SD, 2013). Adapun faktor-faktor lain yang dapat meningkatkan monosit adalah kelainan inflamatorik kronis, infeksi, tuberculosis, kolitis ulserativa kronis, dan parasit (Atmadja AS, Kusuma R, Dinata F, 2016), dimana menurut Lathifah NL (2017), penderita DM mudah mengalami infeksi, hal ini terjadi karena hiperglikemia menyebabkan kemampuan sel untuk fagosit menurun.

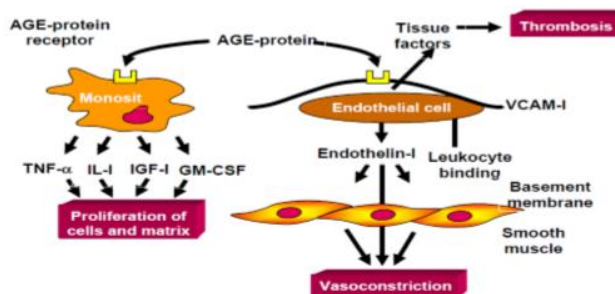
Sel-sel pada endotelial, otot polos, neuron, dan monosit memiliki sisi pengikat (*binding site*) AGE pada permukaannya yang dinamakan reseptor AGE (RAGE) (Hartanti, 2013). Interaksi antara AGE dengan RAGE akan

mengakibatkan peningkatan permeabilitas vaskuler, migrasi monosit dan limfosit ke dalam intima, serta gangguan relaksasi vaskuler yang dipicu endotelium (Al-Faribi MJ, 2013).

Peningkatan monosit menyebabkan monosit menempel pada endotel dan berubah menjadi makrofag (Indah RN, 2015), dimana keberadaan makrofag dalam sel pankreas merupakan penyebab terjadinya kerusakan dan kehancuran *islet* pankreas (Winarsi H dan Purwanto A, 2010), yang berpengaruh terhadap sekresi insulin (Amandia, 2015). Proses migrasi monosit ke dalam endotel menyebabkan pelepasan radikal O<sub>2</sub> yang reaktif yang memiliki efek perusak di sel endotel dan menginaktifkan NO yang dibentuk oleh endotel (Indah RN, 2015), dimana NO diketahui memiliki fungsi sangat penting terhadap pembuluh darah seperti menyebabkan vasodilatasi, menghambat proliferasi sel otot polos, agregasi platelet, adhesi monosit dan platelet, oksidasi *low density lipoprotein* (LDL), ekspresi adhesi molekul, dan produksi endotelin (Nurtamin T, 2014).

Menurut Indah RN (2015), interaksi antara AGE dan RAGE dalam sirkulasi juga dapat menyebabkan peningkatan faktor transkripsi *nuclear factor*  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) dan *activator protein* 1 (AP-1) yang merupakan gen-gen proinflamasi sehingga makin memperparah keadaan endotel. Pada keadaan ini pembuluh darah menjadi lebih permeabel (Nurtamin T, 2014). Hal ini menyebabkan terjadinya lesi vaskuler, trombosis, dan vasokonstriksi pada penderita DM (Hartanti, 2013), sehingga kondisi seperti ini tidak bisa dibiarkan begitu lama, karena dapat berimplikasi ke berbagai penyakit

(Winarsi H dan Purwanto A, 2010). Proses tersebut dapat dijelaskan pada gambar berikut:



(Dewi SS, 2012)

Gambar 2.6

Proses AGE memicu peningkatan sekresi berbagai sitokain proinflamasi dan monosit

#### 2.2.6 Pengaruh Ekstrak Buah Tin Terhadap Penurunan Jumlah Monosit

Pada penderita DM, sangat sensitif terhadap zat-zat atau makanan yang dapat menyebabkan lonjakan kadar gula darah. Hal ini dikarenakan insulin yang bekerja untuk menjadikan gula darah tersebut menjadi energi sangatlah sedikit atau bahkan tidak ada. Kadar gula darah yang tinggi dalam jangka waktu yang lama akan menyebabkan berbagai macam komplikasi, sehingga makanan yang memiliki kandungan karbohidrat yang rendah ataupun yang berindeks glikemik rendah serta kaya akan antioksidan dan antiinflamasi sangatlah dibutuhkan. Pada pasien DM, asupan karbohidrat dianjurkan sebesar 45-65% dari total energi (Fitri dan Wirawanni Y, 2012). Kandungan karbohidrat yang tidak tinggi dalam buah tin yakni 19,18 gram menjadi salah satu komponen yang menyebabkan lonjakan kadar gula darah tidak terjadi saat mengonsumsi buah ini. Lonjakan kadar glukosa darah yang relatif kecil akan menghambat terjadinya hiperglikemia yang berujung pada diabetes melitus, karena glukosa darah masih dapat di bawa oleh insulin untuk menjadi energi.

*Chlorogenic acid* dapat memperbaiki kondisi endotel yang rusak dengan meningkatkan produksi NO dan menurunkan level ROS, serta komponen ini mampu menghambat peningkatan ICAM-1, VCAM-1, dan MCP-1 dimana MCP-1 berperan dalam memicu monosit saat inflamasi (Huang WY, Fu Lin, YangLi C, et al, 2017). *Luteolin* pun mampu menurunkan kadar MCP-1 (Jia Z, Nallasamy P, Liu D, et al, 2014) sehingga jumlah monosit pun dapat diturunkan. *Kaempferol* dalam buah tin juga memiliki efek antiinflamasi dengan cara menekan aktivasi IL-32, dimana IL-32 bekerja dengan cara menginduksi marker makrofag (CD11b, CD14, dan CD44), sehingga dengan menekan aktivasi IL-32 mampu mencegah diferensiasi monosit menjadi makrofag (Sun YM, Hyun JJ dan Hyung MK, 2017). *Kaempferol* juga akan menghambat aktivasi NADPH oksidase oleh AGE dan menimbulkan efek antiinflamasi dengan menghambat ekspresi dari IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  yang diinisiasi oleh aktivasi NF $\kappa$ B38 secara signifikan menghambat pembentukan TNF- $\alpha$  (Yang QS, He LP, Zhou XL, et al, 2015).

*Katekin* berperan sebagai pemburu ROS yang efektif dan berfungsi sebagai antioksidan melalui efeknya pada faktor transkripsi dan aktifitas enzim (Maria A, 2009), sedangkan (*epi*)*katekin* yang memiliki manfaat dalam mencegah penurunan NO dengan cara meningkatkan aktivasi eNOS (Justino AB, Pereira MN, Peixoto LG, et al, 2017), sehingga dengan dihamatnya pelonjakan gula darah yang akan berefek pada stres oksidatif pada penderita diabetes, migrasi monosit menjadi makrofag, ROS yang berperan sebagai stres oksidatif, dan mencegah menurunnya NO, risiko timbulnya penyakit lain yang diakibatkan oleh DM berkepanjangan akan menurun.

